

0721665-1

На правах рукописи

ЛОБОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ
В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И СМЕШАННОЙ
ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН**

14.00.01 — акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
КФУ**



0000947862

**К а з а н ь
2 0 0 0**

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии — образовательном учреждении дополнительного профессионального образования, центре охраны семьи, материнства и детства республики Татарстан, институте биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Л.И.МАЛЬЦЕВА

Научный консультант: доктор биологических наук,
профессор О.А.ЧЕРНОВА

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Б.Г.САДЫКОВ;
доктор медицинских наук,
профессор С.А.ДВОРЯНСКИЙ

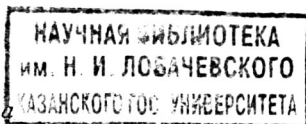
Ведущая организация — научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта Российской академии медицинских наук.

Защита диссертации состоится “___” _____ 2000 г.
в _____ часов на заседании диссертационного Совета Д. 074.12.01
Казанской государственной медицинской академии по адресу:
г. Казань, ул. Муштары, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Казанской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “___” _____ 2000 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат медицинских наук,
доцент



Л.М.ТУХВАТУЛЛИНА

Актуальность работы. В последние годы внимание специалистов привлекает роль антител к фосфолипидам в развитии различных патологических состояний (Л.З. Прудникова, 1989; Е.Л. Насонов, 1995; M.D. Lockshin et al., 1985; D.A. Triplett, 1989; R.A. Asherson et al., 1993; L.A. Ament, 1994).

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) могут быть причиной потери плода (Л.З. Прудникова, 1989; Н.В. Путилова, 1996; E.A. Reece, 1990; R.S. Rai et al., 1995; L. Stojanovic et al., 1998; M. Ogasawara et al., 1998). По данным D.W. Branch (1990) нарушение гестации у женщин с аФЛ обусловлено тромбозом сосудов миометрия в области плацентарной площадки. Нарушение фетоплацентарного кровотока, возникающее у беременных с циркуляцией аутоантител к фосфолипидам, ведет к хронической гипоксии, задержке внутриутробного развития плода и нередко к антенатальной гибели (В.М. Сидельникова, П.А. Кирюшенков, 1994; С.В. Сидельников, П.А. Кирюшенков, 1996; H.J. Out et al., 1992; A.K. Al-Momen et al., 1993; L. Bocciolone et al., 1994; B. Schei et al., 1995; R.S. Rai et al., 1997; Z. Wang et al., 1997; C. Yap et al., 1998).

Частота выявления волчаночного антикоагулянта (ВА) и антител к кардиолипину (аКЛ) у беременных, по данным С. Lockwood (1990), составляет соответственно 2,7 и 22 на 1000. В популяции женщин с привычным невынашиванием беременности частота выявления антител к кардиолипину составляет от 20% до 50% (H.J. Out, 1991; F. Parazzini, 1991; D.B. Maier, 1989), причем без проведения лечения гибель плода происходит у 95% женщин, имеющих антитела к фосфолипидам (Е.М. Harris, S. Pierangeli, 1992; A.L. Parke, D. Wilson, D. Maier, 1991).

Патологический уровень аФЛ по данным разных авторов встречается в 16–63% случаев у беременных с тяжелым гестозом (А.А. Rao, 1992; N.S. Rote, 1993; И.В. Пономарева и соавт., 1999).

Повышенный риск образования аФЛ отмечен у больных с признаками инфекции: вирусной (моновулеоз, корь, гепатит, краснуха, СПИД, паротит, цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейн-Барра и др.), бактериальной (проказа, лептоспироз, сифилис, туберкулез, токсоплазмоз) (Е.В. Селиванов, 1999; D.M. Keeling et al., 1990; O. Vaarala, 1991; S. Loizou, M.J. Walport, 1996; S. Loizou, J.K. Cazabon, 1997).

В последние годы отмечается рост латентных урогенитальных инфекций, приводящих к патологии матери, плода и новорожденного. Все большее число исследователей подчеркивают важную роль инфекционной патологии среди причин перинатальной смертности (А.С. Анкирская, 1992, 1998; А.В. Цинзирлинг, 1992), самопроизвольного прерывания беременности (В.А. Лепкунская и соавт., 1991; Е.В. Гордиенко, 1991; В.Н. Серов, 1997; О.И. Трошина и соавт., 1998). Особое место в ряду многочисленных возбудителей заболеваний урогенитального тракта человека в силу своих биологических особенностей занимают микоплазмы. В литературе указывается на связь инфицирования женщин микоплазмами с невынашиванием беременности и преждевременными родами, фетоплацентарной недостаточностью и задержкой внутриутробного развития плода, обострением пиелонефрита и развитием гестоза (В.М. Сидельникова, 1994, Е.Ф. Кира, 1994; Л.И. Мальцева, 1996; В.Н. Серов, 1997; И.С. Сидорова, 1998). Обосновывается роль микоплазменной инфекции при бесплодии в браке (К.С. Акунц с соавт., 1991).

В 1990 N. Snouden и соавт. установили, что при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* выявляются антитела к кардиолипину. Однако роль антифосфолипидных антител в развитии и поддержании патологического процесса при микоплазменной и ассоциированной инфекции у беременных изучена мало. Остаются невыясненными состояние и реакции различных компонентов иммунной системы, системы гемостаза при сочетании микоплазменной инфекции и патологического уровня аФЛ. В литературе отсутствуют данные о влиянии антифосфолипидных антител на течение и исход беременности при микоплазменной инфекции.

В связи с этим целью исследования явилось изучение роли антифосфолипидных антител в развитии осложнений беременности при микоплазменной и ассоциированной инфекции у женщин и разработка комплекса мероприятий для их снижения и профилактики.

Задачи исследования:

1. Определить частоту образования аФЛ у женщин с микоплазменной и ассоциированной инфекцией и установить их влияние на особенности клинического течения беременности.
2. Исследовать состояние системы гемостаза у беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией и патологическим уровнем антифосфолипидных антител.
3. Изучить особенности иммунных реакций у беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител и персистенцией микоплазм.

4. Разработать комплекс мероприятий по профилактике и лечению осложнений беременности у инфицированных микоплазмами женщин с патологическим уровнем антифосфолипидных антител.

Научная новизна. Патогенетически обоснована роль антифосфолипидных антител в развитии осложнений беременности при микоплазменной инфекции у женщин. Впервые установлена частота образования аФЛ у беременных женщин с микоплазменной и ассоциированной инфекцией.

Доказано потенцирующее влияние микоплазм в образовании антифосфолипидных антител при персистенции их в клетках крови (моноцитах, эритроцитах, лимфоцитах), особенно выраженное при ассоциациях с герпес-вирусной инфекцией.

Раскрыто значение аФЛ в реализации патогенного действия микоплазм у женщин во время беременности, механизмами которого является активация системы гемостаза с развитием тромбоцитопении, увеличением фактора Виллебранда, накоплением продуктов деградации фибрина, и иммунной системы в виде увеличения СЗ компонента комплемента, альфа-2-макроглобулина и уровня циркулирующих иммунных комплексов.

С помощью электронной микроскопии показаны изменения ультраструктуры и взаимодействия клеток крови (главным образом тромбоцитов) у инфицированных женщин при гиперпродукции аФЛ.

У беременных с микоплазменной инфекцией установлена однонаправленность реакций изменения системы гемостаза и иммунитета как при транзиторной персистенции антифосфолипидных антител, так и при антифосфолипидном синдроме.

Практическая значимость. Уставлена роль микоплазм в развитии хронического инфекционного процесса с образованием антифосфолипидных антител, способствующих различным осложнениям беременности — невынашиванию, гестозу, хронической фетоплацентарной недостаточности и синдрому ЗВУР плода. Доказана необходимость выявления микоплазм в крови как фактора, провоцирующего образование антифосфолипидных антител, показано значение этого факта в формировании соматических заболеваний (хронического пиелонефрита, хронических заболеваний ЛОР-органов, гиперплазии щитовидной железы, нейроциркуляторной дистонии, пролапса митрального клапана) и гинекологической патологии (кольпита, эрозии шейки матки, аднексита, бактериального вагиноза). Выявлены изменения в системе гемостаза и иммунитета характерные для аутоиммунного процесса на фоне инфекции, требующие коррекции на протяжении беременности. Доказана возможность снижения риска акушерских и перинатальных осложнений при своевремен-

ном обнаружении патологического уровня антифосфолипидных антител и лечении инфицированных женщин с этой патологией.

Реализация работы. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность акушерской и гинекологической клиник Республиканского медико-клинического объединения, Республиканского центра охраны семьи, материнства и детства, а также учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии № 1 Казанской Государственной медицинской академии.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Микоплазменная и ассоциированная инфекция способствует образованию антифосфолипидных антител, оказывающих патологическое влияние на течение беременности.

2. У беременных с микоплазменной инфекцией и патологическим уровнем аФЛ развиваются нарушения системы гемостаза и иммунных реакций, осложняющих течение беременности.

3. Беременным с патологическим уровнем антител к фосфолипидам при микоплазменной и ассоциированной инфекции необходима патогенетически обоснованная терапия для снижения акушерских и перинатальных осложнений.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на пленуме Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов (Саратов, 1999), республиканской научно-практической конференции по применению внутривенного иммуноглобулина (Казань, 1999), республиканской научно-практической конференции “Современные проблемы перинатальных инфекций” (Казань, 1999), международном форуме “Человек и лекарство” в разделе аутоиммунные заболевания (Москва, 2000), пленуме ассоциации акушеров-гинекологов (Новосибирск, 2000), конференции “100-летие акушерско-гинекологической клинике имени профессора В.С.Груздева — итоги и перспективы” (Казань, 2000), научно-практической конференции молодых ученых КГМА (Казань, 2000). Работа апробирована на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии № 1 и № 2 Казанской государственной медицинской академии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, 5 глав, в которых представлены результаты собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 66 рисунками. Библиографический указатель включает 137 источников отечественной и 181 зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ходе работы было проведено комплексное обследование 236 женщин, из которых 32 составили контрольную, а 204 — основную группу инфицированных беременных в возрасте от 19 до 42 лет, в I и II триместрах беременности. Женщины контрольной группы были соматически здоровы с физиологическим течением беременности и родов. Исследования проводились на базе акушерской и гинекологической клиник Республиканского медицинского клинического объединения, семейной консультации Республиканского Центра охраны семьи, материнства и детства Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, отделений патологии беременных и гинекологических отделений родильных домов № 1, 2, 3, 4, observationalного родильного отделения городской больницы № 4, женских консультаций № 1, 2, 10, а также женских консультаций при городской больнице № 15 и родильном доме № 1 г. Казани, кафедр акушерства и гинекологии №1 и клинической лабораторной диагностики Казанской медицинской академии, лаборатории молекулярной генетики института биохимии и биофизики Российской академии наук.

Всем женщинам проводилось клинико-лабораторное обследование в динамике гестации с использованием общепринятых методов исследования, включающих общие анализы крови и мочи, биохимические исследования крови и ультразвуковое исследование фетоплацентарной системы. При необходимости проводили консультации смежных специалистов.

Микоплазмы выявляли реакцией иммунофлюоресценции (РИФ), используя стандартные тест-системы, произведенные в АО “Лабораторная диагностика” (г. Москва), и высокоспецифичным методом генной диагностики — ДНК-ДНК-гибридизации. Исследовалась кровь, отделяемое влагалища, уретры и шейки матки. Для диагностики вируса герпеса I, II и цитомегаловируса применяли метод иммуноферментного анализа с использованием тест-систем, определяющих специфические антитела Ig M и Ig G, производства “Вектор бест” г. Новосибирск. Антигены герпеса I и II выявляли с помощью тест-системы “Herpes-screen”, а цитомегаловируса — методом иммунофлюоресценции, исследуя мочу, слюну, цервикальную слизь женщин. Хламидии выявляли в мазках из шейки матки, уретры и прямой кишки методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов реагентов для обнаружения ДНК “Полимик”,

выпушенные научно-производственной фирмой "Литех" и реакцией непрямой иммунофлюоресценции со стандартными тест-системами, производства АО "Лабораторная диагностика" (г. Москва).

Антитела к фосфолипидам — кардиолипину и фосфатидилсерину определяли в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы "IgG anti-cardiolipin ELISA KIT" производства GENESESIS Diagnostics (British medlab Technology) и "Anti-phosphatidil Serin (IgG/ IgM) with human β -2 Glycoprotein I as cofactor" производства ORGenTec Diagnostika GmbH (Germany) в лаборатории Республиканского центра охраны семьи, материнства и детства МЗ РТ. Волчаночный антикоагулянт определяли по удлинению времени свертывания крови в тесте с каолином (функциональный тест). Определение проводили на кафедре клинической лабораторной диагностики Казанской Государственной медицинской академии.

С целью исследования системы гемостаза определяли спонтанную и индуцированную адреналином (1 мкМ) агрегацию тромбоцитов на лазерном агрегометре фирмы "Биола", фактор Виллебранда по его ристоминкофакторной активности по Evans и Osten в модификации Б.Х. Архиповой, Л.З. Баркагана, Л.В. Марамзиной (1982), уровень фибриногена по Рутберг, плазменные факторы крови оценивали по активированному парциальному тромбопластиновому времени (АПТВ) и активности антитромбина III (по С.И. Белых 1989). Для исследования фибринолитической системы использовали время лизиса эуглобулиновых сгустков и фактор XIIa зависимый фибринолиз по Г.Ф. Еремину, А.Г. Архипову (1982). Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) определяли с помощью паракоагуляционных тестов — этанолового (Н.С. Godal и соавт., 1971 в модификации В.Г. Лычева, 1975) и орто-фенантролинового (по В.А. Елыкомову, А.П. Момоту, 1987).

Для оценки иммунной системы определяли уровень общего комплемента в сыворотке крови по 50% гемолизу в единицах СН 50, концентрацию С3-компонента комплемента в сыворотке крови с помощью иммунодиффузионных планшетов, производства фирмы "Реа-Фарм" г. Москва. Уровень С1q-субкомпонента комплемента исследовали в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем для определения С1q-субкомпонента комплемента человека ("сэндвич" метод), изготовленных в государственном институте особо чистых биопрепаратов в г. Санкт-Петербурге. Циркулирующие иммунные комплексы выявляли с помощью осаждения

их по методике V. Haskova et al. в модификации Б.А. Молотилова (1982).

Для оценки активности инфекционного и наличия аутоиммунного процессов в сыворотке периферической крови определяли α -2-макроглобулин методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле в градиенте плотности 5—10%, предложенным Folkerson, Sand (1987).

Концентрацию С реактивного белка в сыворотке периферической крови устанавливали методом радиальной иммунодиффузии с помощью готовых к употреблению гелевых пластинок, производства "Реа-Фарм" г. Москва.

Ультраструктурные и ультрацитохимические особенности тромбоцитов и лимфоцитов изучали в специально приготовленном электронно-микроскопическом препарате концентрата клеток периферической крови (в соответствии с рекомендациями П.Д. Бонарцева). Полутонкие и ультратонкие срезы с препаратов готовили на ультрамикротоме ЛКБ-У (Швеция), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, анализировали и фотографировали на электронном микроскопе JET-100CX (Япония).

Для оценки состояния плаценты, амниотических оболочек, околоплодных вод и фетометрических параметров плода проводили ультразвуковое и доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, вене пуповины и аорте плода на аппарате "Toshiba-140 A". Изменения плаценты, выявляемые с помощью ультразвуковой диагностики, в дальнейшем подтверждали морфологически.

Статистическая обработка клинических и лабораторных данных проводилась по стандартной программе с вычислением критерия Стьюдента и использованием корреляционного и дисперсионного анализа и с использованием непараметрических методов математической статистики Фишера.

Результаты исследований и их обсуждение

Пять беременных были исключены из основной группы, так как микоплазмы, выявленные методом иммуноферментного анализа, не были обнаружены более точным методом ДНК-ДНК-гибридизации. Это было расценено как ложноположительная реакция ИФА. Четырнадцать женщин с персистенцией микоплазм во влагалище и прямой кишке, обнаруженных методом ДНК-ДНК-гибридизации, на основании отсутствия каких либо клинических проявлений инфекции были признаны носителями и оценены отдельно. В результате обследования была подобрана

основная группа инфицированных микоплазмами больных — 146 женщин, и по характеру инфицирования они были объединены в следующие группы:

1 группа — 65 беременных с мономикоплазменной инфекцией,

2 группа — 51 беременная с микоплазменно — хламидийной ассоциацией,

3 группа — 30 беременных с микоплазменно — герпетической инфекцией.

4 группа — 32 здоровые беременные.

В результате исследования антитела к фосфолипидам были выявлены у 48 (32,9%) беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией, причем оказалось, что частота образования аутоантител к фосфолипидам зависит от варианта инфицирования (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Частота выявления антифосфолипидных антител у беременных женщин в зависимости от характера инфицирования

Характер инфекции	Количество женщин	АФЛ “—”		АФЛ “+”	
		n	%	n	%
Микоплазменная	65	48	73,8	17	26,2
Микоплазменно-хламидийная	51	35	68,6	16	31,4
Микоплазменно-герпетическая	30	15	50	15	50
Герпетическая	18	16	88,9	2	11,1
Хламидийная	21	21	100	0	0
Здоровые	32	32	100	0	0

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверные прямые связи между персистенцией микоплазм в крови и гиперпродукцией антифосфолипидных антител ($r=0,40$, $p<0,05$), персистенцией микоплазм во влагалище и аФЛ ($r=0,27$, $p<0,05$). Обращает внимание, что при персистенции герпеса I, II типа и цитомегаловируса в шейке матки взаимосвязи с аФЛ были слабыми ($r=0,20$, $r=0,13$, $p<0,05$ соответственно), а при сочетанном инфицировании микоплазмами и герпесом коэффициент корреляции возрастал до $r=0,52$, $p<0,05$.

Антитела к фосфатидилсерину чаще выявлялись у беременных с мономикоплазменной и микоплазменно-герпетической инфекцией, тогда как антикардиолипиновые антитела — у женщин, инфицированных микоплазмами и хламидиями. Несколько в более высоких концентрациях аКЛ и аФС определялись у беременных 1 и 3 групп. Волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину и фосфатидилсерину в наиболее высоких концентрациях обнаруживались у пациенток с антифосфолипидным синдромом.

Антифосфолипидный синдром диагностирован у 19% инфицированных микоплазмами беременных с патологическим уровнем аФЛ. В общей популяции женщин с микоплазменной и ассоциированной инфекцией АФС встречается в 6,2% случаев, что является высоким процентом с учетом распространенности этих инфекций.

При изучении особенностей персистенции микоплазмы в крови были выявлены у 66 (45,2%) беременных, при этом у 48 (72,7%) из них определялся патологический уровень антител к фосфолипидам. Персистируя в клетках крови и вне их, в связи, главным образом, с мембранами, микоплазмы повреждают клеточные мембраны, и, вызывая изменения структуры фосфолипидов, вероятно провоцируют синтез аФЛ. Проведенный корреляционный анализ показал взаимосвязь между степенью инфицирования микоплазмами и уровнем антител к фосфолипидам ($r=0,48$, $p<0,05$).

Изучение анамнеза позволило выявить, что все беременные с микоплазменной и ассоциированной инфекцией имеют высокую частоту соматической патологии (табл. 2).

Однако, беременные с патологическим уровнем аФЛ чаще страдают хроническим пиелонефритом, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, диффузной гиперплазией щитовидной железы, пролапсом митрального клапана и варикозной болезнью, вегетососудистой дистонией как по гипо-, так и по гипертоническому типу, ожирением, частыми простудными заболеваниями и различными аллергическими реакциями.

Доказательством участия микоплазм в развитии ряда соматической патологии послужили выявленные с помощью корреляционного анализа взаимосвязи между их персистенцией и хроническим пиелонефритом ($r=0,30$, $p<0,05$) (причем при ассоциированной инфекции коэффициент корреляции увеличивался до $r=0,62$, $p<0,05$), пролапсом митрального клапана ($r=0,36$, $p<0,05$), вегетососудистой дистонией ($r=0,21$, $p<0,05$), диффузной гиперплазией щитовидной железы ($r=0,70$, $p<0,05$), ожирением ($r=0,32$, $p<0,05$), и варикозной болезнью ($r=0,38$, $p<0,05$). Корреляционный анализ также подтвердил взаимосвязь между гиперпродукцией аФЛ и варикозной болезнью ($r=0,72$, $p<0,05$), пролапсом

**Частота сопутствующей патологии у беременных
с патологическим уровнем аФЛ**

Сопутствующая патология	Беременные без аФЛ (n = 98)		Беременные с аФЛ (n = 48)		Здоровые беременные (n = 32)	
	n	%	n	%	n	%
Хронический пиелонефрит	43	43,9	36	75	0	0
Хронические заболевания ЛОР-органов	31	31,6	35	72,9	0	0
Диффузная гиперплазия ШЖ	25	25,5	32	66,6	4	12,5
ВСД по гипотоническому типу	32	32,7	13	27,1	2	6,3
ВСД по гипертоническому типу	8	8,2	16	33,3	1	3,1
Пролапс митрального клапана	8	8,2	22	45,8	2	6,3
Ожирение	9	9,2	7	14,6	0	0
Варикозная болезнь	3	3,1	9	18,8	1	3,1
Аллергия	23	23,5	14	29,2	3	9,4

митрального клапана ($r=0,49$, $p<0,05$), вегетососудистой дистонией ($r=0,46$, $p<0,05$), хроническим пиелонефритом ($r=0,32$, $p<0,05$) и тонзиллитом ($r=0,36$, $p<0,05$). Проведенный регрессионный анализ не только подтвердил связь между персистенцией микоплаз, продукцией аФЛ и хроническими заболеваниями, но и доказал ведущую роль микоплазм в этой связи.

Таким образом, высокая частота перечисленной патологии, возможно, является следствием, как патогенного действия самих возбудителей, так и аутоиммунных процессов, развитие которых обусловлено персистенцией микоплазм. Образование аФЛ, вероятно, является одним из механизмов реализации патогенного действия этих возбудителей.

Исследования системы гемостаза проводились у инфицированных женщин на сроках беременности с 14 по 26 неделю. Изменения оценивались дифференцированно в зависимости от варианта инфицирования и наличия антифосфолипидных антител. Изучение показателей системы гемостаза показало, что беременные с микоплазменной и ассоциированной инфекцией без аутоантител к фосфолипидам имели склонность к тромбоцитозу, укорочению АПТВ, усилению синтеза фактора Виллебранда, свидетельствующего о повреждающем воздействии микоплазм на эндотелий сосудов, ускорению спонтанной и индуцирован-

ной агрегации тромбоцитов, снижению уровня АТ-3, незначительному повышению РФМК, гиперфибриногемии и некоторому удлинению времени фактор XIIa-зависимого фибринолиза (табл. 3). При анализе показателей системы гемостаза у беременных с аФЛ выявлено, что женщины с так называемым транзиторным уровнем аутоантител к фосфолипидам и пациентки с антифосфолипидным синдромом имеют однонаправленный характер изменений. Наиболее выраженная активация системы гемостаза наблюдалась у беременных с антифосфолипидным синдромом, а степень выраженности изменений при транзиторных антителах зависела от варианта инфицирования. Усиление повреждающего воздействия на систему гемостаза имелось при ассоциированной, особенно микоплазменно-герпетической инфекции.

Т а б л и ц а 3

Показатели системы гемостаза у беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией при патологическом уровне антител к фосфолипидам и антифосфолипидном синдроме

Показатели гемостаза	Беременные без АФЛ (n = 98)	Беременные с АФЛ (n = 48)	Беременные с АФС (n = 9)	Контрольная группа (n = 32)
Фибриноген (мг/мл)	363,4±14,3*	383,5±16,2**	393,4 ±11,7**	306,8±10,4
АПТВ(сек)	30,6±2,45	43,7±5,56	62,2± 4,1**	34,6±1,18
Этаноловый тест, ед.	1,02±0,11**	1,63±0,14**	2,0±0,0**	0
РФМ (мкг/мл)	57,4±3,6**	111,9±7,9**	150± 8,6**	39,6±0,53
Т лизиса эугл. сгустков (мин)	174,2±11,5**	190,8±13,5**	161± 13,15**	124,2±1,55
ФакторXIIa-зависимый фибринолиз (мин)	7,08±0,52	8,5±0,44**	7,9± 0,42*	6,31±0,17
Антитромбин III, %	81,7±3,45*	74,3±3,42**	83± 2,03*	91,7±1,87
Фактор Виллебранда	92,9±2,69**	105±4,64**	112± 3,5**	80,7±1,05
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	263,5±7,13	210±6,27**	186,8± 8,6**	248,8±8,7
Агрег. тромб. Спонт. (ед.)	0,041±0,008*	0,046±0,01*	0,044± 0,002**	0,017±0,003
Агрег. тромб., индуц. Адрен.	А, %	143±19,1*	148,5±13,6**	181,8± 19**
	У, %/мин.	132,5±29,6	155,2±30,1*	168,5± 19**
				73,8±10,7

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

** p<0,001 по сравнению с контрольной группой.

У беременных с патологическим уровнем аФЛ отмечена склонность к тромбоцитопении, усилению синтеза фактора Вил-

лебранда, ускоренной спонтанной агрегации тромбоцитов, гиперфибриногенемии, тенденция к удлинению АПТВ, характерно выраженное повышение РФМК, значительное снижение АТ-3 и удлинение времени фактор XIIa-зависимого фибринолиза. Для беременных с антифосфолипидным синдромом характерна более выраженная тромбоцитопения и высокий уровень фактора Виллебранда, умеренное повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и резкое усиление ее при добавлении индуктора, свидетельствующее о патологической активности тромбоцитов и их готовности к агрегации, выраженная гиперфибриногенемия и резкое увеличение РФМК и ПДФ. При АФС изменения во всех звеньях системы гемостаза были наиболее выражены и соответствовали хроническому синдрому ДВС.

Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязей как между изменениями ряда показателей системы гемостаза (увеличением фактора Виллебранда ($r=0,23$, $p<0,05$), временем лизиса эуглобулиновых сгустков ($r=0,27$, $p<0,05$) и фактор XIIa-зависимым фибринолизом ($r=0,53$, $p<0,05$), спонтанной ($r=0,31$, $p<0,05$) и индуцированной ($r=0,57$, $p<0,05$) агрегацией тромбоцитов, этаноловым тестом ($r=0,44$, $p<0,05$), уровнем РФМК ($r=0,61$, $p<0,05$), антитромбином-3 ($r=-0,24$, $p<0,05$) и АПТВ ($r=0,61$, $p<0,05$) и микоплазменной и ассоциированной инфекций, так и между параметрами гемостаза (спонтанной ($r=0,38$, $p<0,05$) и индуцированной ($r=0,43$, $p<0,05$) агрегацией тромбоцитов, фактором Виллебранда ($r=0,43$, $p<0,05$), уровнем РФМК ($r=0,78$, $p<0,05$) и этаноловым тестом ($r=0,62$, $p<0,05$), фактор XIIa-зависимым фибринолизом ($r=0,44$, $p<0,05$), АПТВ ($r=0,61$, $p<0,05$) и количеством тромбоцитов ($r=-0,44$, $p<0,05$) и гиперпродукцией аФЛ.

Таким образом, можно предположить, что микоплазменная и ассоциированная инфекции приводят к эндотелиальной дисфункции, гиперпродукции антител к фосфолипидам и активации системы гемостаза. Вероятно, при отсутствии антител к фосфолипидам патологические изменения возникают в результате хронического окислительного стресса (Е.Б. Меньшикова и соавт., 1997), а при наличии аутоантител к этому процессу присоединяется воздействие непосредственно аФЛ.

При исследовании клеток крови у инфицированных беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител, проведенном методом электронной микроскопии, было установлено, что в клетках форменных элементов крови (моноцитах, лимфоцитах, нейтрофилах и, даже, эритроцитах) и вне их, в связи главным образом с мембранами, присутствуют образования, размером от 0,6 до 0,5 мкм, структура которых соответствует клеткам микоплазм (рис. 1, 2).

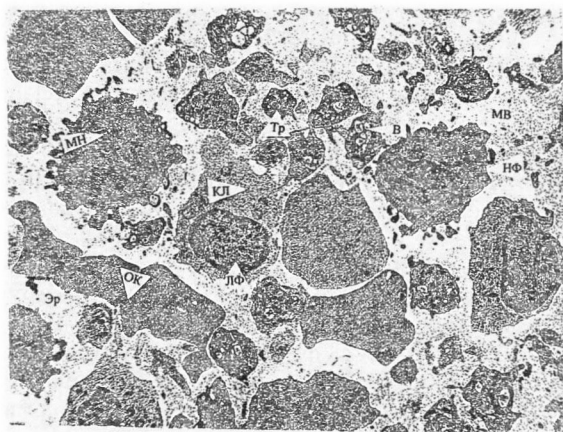


Рис. 1. Трансмиссивная электронная микроскопия форменных элементов крови беременных женщин с персистенцией микоплазм и патологическим уровнем антифосфолипидных антител

Тр — тромбоциты,
Эр — эритроциты,
МН — моноциты,
НФ — нейтрофилы,
ЛФ — лимфоциты,
В — вакуоли,

ОК — область контакта,
КЛ — реакция клазматоза,
МВ — межклеточное
макромолекулярное вещество
плазмы крови,
МПО — микоплазмоподобные
организмы

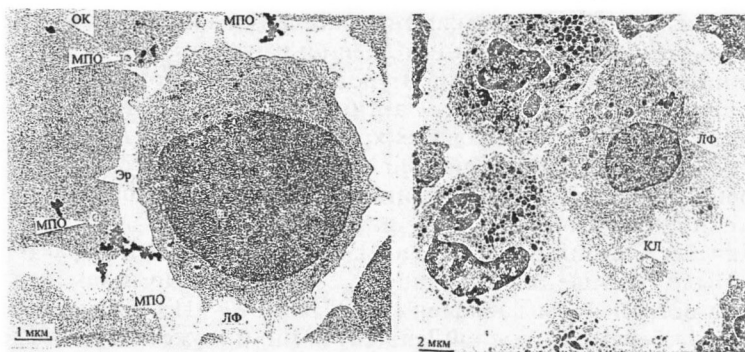


Рис. 2. Трансмиссивная электронная микроскопия форменных элементов крови беременных женщин с персистенцией микоплазм и антифосфолипидным синдромом

Эр — эритроциты,
ЛФ — лимфоциты,

ОК — область контакта,
КЛ — реакция клазматоза,
МПО — микоплазмоподобные
организмы

Анализ электронно-микроскопических препаратов лейкоконцентратов периферической крови этих беременных показал изменение функциональной активности форменных элементов крови, прежде всего тромбоцитов. У беременных с транзиторным патологическим уровнем аФЛ значительная часть популяций форменных элементов крови была представлена активированными клетками, склонными к образованию плотных контактов. Обнаружено значительное уменьшение доли темных и увеличение светлых (активированных) тромбоцитов, образование агрегатов клеток, представленных тромбоцитами, контактирующими с лимфоцитами, гранулоцитами, эритроцитами (рис. 1). В этих комплексах часто обнаруживалось фагоцитирование тромбоцитов нейтрофилами. Рядом с агрегатами и между составляющими его клетками присутствовали макромолекулярные комплексы в виде нитей и фрагменты мембран, являющиеся тромбопластином.

Установлено, что у пациенток с АФС большинство форменных элементов крови (главным образом тромбоциты) неправильной формы. Активированных клеток значительно меньше, чем у беременных с транзиторными аФЛ, но больше по сравнению со здоровыми беременными. Для лимфоцитов и гранулоцитов характерны реакции клазматоза (отделение части клеток) (рис. 2). Форменные элементы крови склонны к образованию плотных контактов, главным образом эритроциты и тромбоциты. В тесной связи с мембранами лимфоцитов и фагоцитов, обнаруживались микоплазмоподобные структуры.

Анализ иммунологических показателей позволил заключить, что для всех инфицированных беременных без антител к фосфолипидам характерен низкий уровень общего комплемента и гипопроteinемия. Повышение активности СРБ, как правило, совпадало с обострением в очагах хронических инфекций. Усиление повреждающего воздействия на иммунную систему наблюдалось при ассоциированной инфекции, особенно при микоплазменно-герпетической.

Для беременных с патологическим уровнем аФЛ характерным было повышение активности СЗ фракции комплемента и белков острой фазы воспаления (СРБ и α -2-МГ). Повышение α -2-МГ у беременных с аФЛ не случайно и может быть объяснено аутоиммунным процессом, кроме того α -2-МГ относится к 4 группе белков острой фазы (Н.Н. Володин, 2000) и увеличение его концентрации свидетельствует об активации инфекции. Гиперпродукция антифосфолипидных антител кроме усиленного синтеза α -2-МГ сопровождается низкими значениями C1q субкомпонента комплемента, высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов и снижением общего ком-

племента. Повышение активности С3 фракции комплемента и α -2-МГ при микоплазменной и ассоциированной инфекции может быть маркером активности инфекции, реализующейся в продукции антифосфолипидных антител.

У беременных с антифосфолипидным синдромом преобладали изменения характерные для аутоиммунных процессов. Наблюдалось выраженное снижение С1q субкомпонента комплемента в сочетании с повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов и белка α -2-МГ, при этом общий комплемент и С3 фракция комплемента снижены незначительно, а значения СРБ сопоставимы с показателями контрольной группы (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Показатели системы комплемента у беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией в зависимости от наличия антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома

Фракции комплемента	Беременные без АФЛ (n = 98)	Беременные с АФЛ (n = 48)	Беременные с АФС (n = 9)	Здоровые беременные (n = 32)
СН 50, %	29,9 \pm 4,36**	45,5 \pm 6,26*	54 \pm 0,4*	59,4 \pm 1,9
С3, мг/мл	0,85 \pm 0,14	1,3 \pm 0,17*	0,76 \pm 0,11	0,892 \pm 0,022
С1q, мкг/мл	97,5 \pm 5,9**	67,4 \pm 15,8**	43,8 \pm 18,5**	134,7 \pm 5,09
ЦИК, усл.ед.	0,033 \pm 0,005*	0,039 \pm 0,011	0,052 \pm 0,006**	0,017 \pm 0,003
α -2-МГ, мг/мл	2,27 \pm 0,29*	2,58 \pm 0,4*	2,44 \pm 0,25**	1,39 \pm 0,04

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Корреляционный анализ подтвердил обратные взаимосвязи между персистенцией микоплазм и уровнем общего белка ($r = -0,57$, $p < 0,05$), С1q субкомпонентом комплемента ($r = -0,35$, $p < 0,05$) и прямые взаимосвязи с С реактивным белком ($r = 0,28$, $p < 0,05$) и С3 компонентом комплемента ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Кроме того, выявлена обратная корреляция между общим комплементом и α -2-макроглобулином ($r = -0,33$, $p < 0,05$), которая подтверждает регуляторное воздействие макроглобулинов на активацию комплемента. Обнаруженные обратные взаимосвязи между патологическим уровнем аФЛ и общим белком ($r = -0,21$, $p < 0,05$), С1q субкомпонентом комплемента ($r = -0,30$, $p < 0,05$) и прямые корреляции между антителами к кардиолипину и СРБ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), С3 компонентом комплемента ($r = 0,48$, $p < 0,05$), циркулирующими иммунными комплексами ($r = 0,21$, $p < 0,05$) и уровнем α -2-макроглобулина ($r = 0,29$,

$p < 0,05$) доказывают влияние антител к фосфолипидам на иммунные показатели, а так же на то, что при изменениях в иммунной системе могут циркулировать аутоантитела к фосфолипидам. При проведении регрессионного анализа доказано, что антитела к фосфолипидам влияют на изменения как в системе гемостаза, так и в системе комплемента.

При анализе течения настоящей беременности выявлено, что частота возникновения осложнений зависит от варианта инфицирования и наличия антител к фосфолипидам. Наибольшее число осложнений развивается у беременных с ассоциированной инфекцией, особенно с микоплазменно-герпетической. Практически у всех беременных с транзитным патологическим уровнем аФЛ наблюдается угроза прерывания беременности, обострение пиелонефрита и анемия (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

**Особенности течения беременности у инфицированных женщин
в зависимости от наличия аФЛ, в %**

Осложнения беременности	Беременные без аФЛ (n = 98)		Беременные с аФЛ (n = 48)		Контрольная группа (n = 32)	
	n	%	n	%	n	%
Угроза прерывания	69	70,4	44	91,7	1	3,1
Анемия 1 ст.	71	72,4	36	75	5	15,6
Анемия 2 ст.	10	10,2	12	25	0	0
Ранний токсикоз	35	35,7	33	68,8	8	25
Обострение пиелонефрита	32	32,6	22	45,8	0	0
Прегестоз	26	26,5	27	56,3	0	0
Гестоз	17	17,3	23	47,9	0	0
ФПН	42	42,8	37	77,1	1	3,1
Синдром ЗВУР	11	11,2	13	27,1	0	0
Многоводие	7	7,1	0	0	0	0

Фетоплацентарная недостаточность с развитием синдрома ЗВУР плода, развитие прегестоза и гестоза, ранний токсикоз беременности и выраженная анемия также чаще наблюдается у женщин с патологическим уровнем аФЛ, особенно у пациенток с АФС. С помощью корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между персистенцией микоплазм и угрозой прерывания беременности ($r=0,54$), анемией ($r=0,40$), обострением пиелонеф-

рита ($r=0,60$), фетоплацентарной недостаточностью ($r=0,40$), прегестозом ($r=0,59$), а также между гиперпродукцией аФЛ и развитием фетоплацентарной недостаточности ($r=0,66$), прегестоза ($r=0,42$), гестоза ($r=0,53$), синдрома ЗВУР плода ($r=0,34$). Эти связи дают возможность предположить ведущую роль аФЛ в развитии тяжелых осложнений беременности. Осложнения в родах (преждевременное отхождение околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение сократительной деятельности матки) чаще отмечаются у беременных с антителами к фосфолипидам, чем у женщин без аФЛ.

При анализе исходов беременности обращало внимание, что у инфицированных женщин с патологическим уровнем аФЛ несколько чаще беременность заканчивалась операцией кесарева сечения и преждевременными родами. Только у беременных с аФЛ наблюдалось самопроизвольное прерывание беременности и антенатальная гибель плода (Таблица 6). Наиболее тяжелые

Т а б л и ц а 6

Исходы беременности, осложнения родов и послеродового периода у инфицированных женщин при патологическом уровне аФЛ, в %

Исходы беременности	Беременные без аФЛ (n = 43)		Беременные с аФЛ (n = 48)		Контрольная группа (n = 32)	
	n	%	n	%	n	%
Срочные роды	30	69,8	23	47,9	29	90,6
Преждевременные роды	1	2,3	3	6,3	0	0
Кесарево сечение	11	25,6	17	35,4	3	9,4
Самопроизвольный выкидыш	0	0	4	8,3	0	0
Антенатальная гибель плода	0	0	3	6,3	0	0
Нарушения СДМ	9	20,9	13	27,1	1	3,12
Преждевременное отхождение о/пл. вод	10	23,3	13	27,1	2	6,25
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	5	11,6	10	20,8	0	0
Субинволюция матки	10	23,3	5	10,4	1	3,12
Дефект последа	12	27,9	40	83,3	3	9,4
Средняя кровопотеря, мл	507,8±209,2		544,4±107,9*		282,5 ± 40,3	

$p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

осложнения беременности, приводящие к неблагоприятным исходам, наблюдались у беременных с антифосфолипидным синдромом. У 8 из 9 женщин с АФС произошла потеря плода, несмотря на интенсивную терапию в течение всей беременности.

Наблюдение за беременными с АФС представляет сложную проблему. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе антифосфолипидного синдрома, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Эти беременные требуют тщательного динамического наблюдения, так как сроки интенсификации гемостазиологических нарушений находятся в прямой зависимости от активности процесса, обусловленного наличием аФЛ, и в конечном итоге определяют особенности терапии и исходы беременностей. Как показали наши исследования, возможность благоприятного исхода беременности у женщин с АФС зависит от срока беременности, на котором был поставлен диагноз (лучше при предыдущей беременности), и от того, насколько рано была начата патогенетически обоснованная терапия и в каком объеме она проводилась.

У детей от женщин с патологическим уровнем аФЛ значительно чаще, чем у новорожденных от матерей без аФЛ наблюдаются геморрагические осложнения, синдром дыхательных расстройств, тогда как у детей, рожденных от матерей без аФЛ чаще отмечается неврологическая симптоматика и анемия (табл. 7). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязей между микоплазменной и ассоциированной инфекции и гипотрофией плода ($r=0,61$, $p<0,05$), неврологической симптоматикой ($r=0,64$, $p<0,05$), синдромом дыхательных расстройств ($r=0,68$, $p<0,05$), геморрагическими осложнениями ($r=0,64$, $p<0,05$), ранней анемией у новорожденных ($r=0,74$, $p<0,05$), а также между гипотрофией плода ($r=0,55$, $p<0,05$), геморрагическими осложнениями ($r=0,70$, $p<0,05$), ранней анемией у новорожденных ($r=0,50$, $p<0,05$) и патологическим уровнем аФЛ. Представленные данные дают возможность предположить, что на течение беременности, родов и состояние плода и новорожденного влияют и антитела к фосфолипидам, и инфекционные агенты.

У беременных как с транзиторным патологическим уровнем аФЛ, так и с антифосфолипидным синдромом, отмечена высокая частота поражений плаценты, имеющих преимущественно признаки иммунного воспаления с отеком и дистрофическими и пролиферативными изменениями, что, вероятно, вызвано как непосредственно микоплазменной и ассоциированной инфекцией, так и циркулирующей антифосфолипидных антител, способству-

**Состояние новорожденных от женщин с микоплазменной
и ассоциированной инфекцией
с патологическим уровнем аФЛ, в %**

Состояние новорожденных	Новорожденные женщин без аФЛ (n = 42)		Новорожденные женщин с аФЛ (n = 41)		Новорожденные здоровых женщин (n = 32)	
	n	%	n	%	n	%
СДР	5	12	9	21,9	0	0
Анемия	7	16,7	5	12,2	0	0
Неврологическая симптоматика	22	52,4	19	46,3	4	12,5
Геморрагические осложнения	2	4,8	4	9,8	0	0
Незрелость	3	7,1	4	9,8	0	0
ГБН	3	7,1	3	7,3	0	0
Балл оценки по шкале Апгар	6,7±0,98		6,11±0,59		7,3±0,18	
Масса, г	3388,1±184,3		2942,3±314,3		3482,0±79,3	
Длина, см	51,7±0,96		47,9±2,9		53,1±1,1	

ющих гемодинамическим нарушениям. Инфекция при этом, очевидно, играет роль пускового механизма. Корреляционный анализ подтвердил связи между патологическими изменениями в плаценте и персистенцией микоплазм ($r=0,72$, $p<0,05$) и гиперпродукцией аФЛ ($r=0,74$, $p<0,05$).

Наши исследования показали, что осложнения беременности и родов развиваются практически у всех инфицированных беременных. Частота их возникновения зависит от варианта инфицирования и наличия антител к фосфолипидам. Наиболее тяжелые, нередко не обратимые, осложнения беременности, приводящие к неблагоприятным ее исходам и тяжелым состояниям новорожденных, развиваются у женщин с патологическим уровнем аФЛ и, особенно, у пациенток с антифосфолипидным синдромом. В связи с этим была предпринята попытка коррекции выявленных нарушений путем применения комплекса терапии.

Нами была использована комплексная терапия, включающая использование антиагрегантов (курантил, аспирин) и антикоагулянтов прямого действия (фраксипарин), плазмозамещающие растворы (реополиглюкин), рыбий жир (как источник незаменимых полиненасыщенных жирных кислот), иммуноглобулин для внутривенного введения, антибактериальная терапия при хламидийной инфекции (ровамицин, джозамицин) и противовирусная

при острой герпетической (ацикловир), курсы профилактики фетоплацентарной недостаточности (антиоксиданты, поливитамины, средства нормализующие реологические свойства крови и улучшающие микроциркуляцию), курсы метаболической терапии. При антифосфолипидном синдроме к лечению добавляли преднизолон, фраксипарин применяли курсами (под контролем исследования показателей системы гемостаза), иммуноглобулин применяли 3-кратно в течение беременности, метаболическую терапию проводили 2-недельными курсами с 2—3-недельными перерывами.

Как показали результаты наших исследований, индивидуально подобранная комплексная терапия, направленная на коррекцию показателей системы гемостаза, иммунологических показателей, улучшение маточно-плацентарного кровотока и внутриутробного состояния плода, приводит к нормализации показателей системы гемостаза (уменьшению спонтанной, индуцированной агрегации тромбоцитов и РФМК, увеличению показателей антитромбина-3) и иммунологических показателей (повышению общего комплемента и C1q субкомпонента комплемента, снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов и C3 фракции комплемента, α -2-МГ), положительной динамике клинических симптомов, уменьшению осложнений беременности, и, как следствие, улучшению ее исхода и снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Выводы

1. Частота выявления патологического уровня антифосфолипидных антител при микоплазменной и ассоциированной инфекции зависит от варианта инфицирования и активации инфекции и составляет при мономикоплазменной инфекции — 26,2%, микоплазменно-хламидийной — 31,4%, ассоциированной микоплазменно-герпетической — 50%. У 19% инфицированных микоплазмами беременных с патологическим уровнем аФЛ формируется антифосфолипидный синдром.

2. У всех беременных с патологическим уровнем антител к фосфолипидам микоплазмы выявляются в клетках форменных элементов крови (лимфоцитах, моноцитах, эритроцитах), что сопровождается активацией и повреждением части клеток, а также повышенной склонностью к агрегации по данным электронно-микроскопического исследования.

3. Персистенция микоплазм в организме, сопровождающаяся колонизацией форменных элементов крови способствует формированию хронической соматической патологии, воспалитель-

ным заболеваниями половых органов, аллергическим реакциям. У беременных с транзиторным патологическим уровнем антифосфолипидных антител в 1,4 раза чаще, чем у инфицированных женщин без антител наблюдается угроза прерывания беременности, обострение пиелонефрита, анемия тяжелой степени. При антифосфолипидном синдроме наиболее частыми осложнениями беременности являются тяжелые формы гестоза, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного развития плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

4. Особенности иммунологических реакций у беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител и персистенцией микоплазм является дисфункция системы комплемента, недостаточная активация C1q фракции, общего комплемента при сохраненной активности C3 компонента и стойким увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов. В наибольшей степени эти нарушения выражены у женщин с антифосфолипидным синдромом.

5. Циркуляция транзиторных антител к фосфолипидам, продуцирующихся на фоне микоплазменной и ассоциированной инфекции, приводит к тяжелым повреждениям сосудистой стенки, развитием гиперфункции и гиперагрегации тромбоцитов, активацией плазменных факторов свертывания, появлением продуктов деградации фибрина, торможением фибринолиза, снижением антитромбина-3. У инфицированных беременных с транзиторным патологическим уровнем антител к фосфолипидам и у пациенток с антифосфолипидным синдромом изменения показателей системы гемостаза носят однонаправленный характер.

6. Комплекс мероприятий по профилактике и лечению осложнений беременности у инфицированных женщин с патологическим уровнем антител к фосфолипидам должен включать средства, корректирующие изменения в системе гемостаза и иммунитета на протяжении всей беременности, а также симптоматическую терапию.

Практические рекомендации

1. При оценке акушерского и гинекологического анамнеза у женщин с микоплазменной и ассоциированной инфекцией, высокой частотой соматической патологии (хронический пиелонефрит, патология щитовидной железы, хронический тонзилит, вегетососудистая дистония, пролапс митрального клапана, воспалительные заболевания половых органов) следует обязатель-

но выявлять микоплазмы в крови методом ДНК-гибридизации. Сочетание осложненного соматического анамнеза и положительного теста на микоплазмы позволяет предположить наличие патологического уровня антифосфолипидных антител и целенаправленно обследовать женщин до и во время беременности для диагностики аутоиммунного процесса.

2. У инфицированных микоплазмами беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител необходимо динамическое исследование параметров гемостаза (количество тромбоцитов, спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, фактор Виллебранда, продукты деградации фибрина, антитромбин-3, фактор XII-а зависимого фибринолиза), позволяющих прогнозировать исходы, проводить адекватную и эффективную терапию и своевременную профилактику акушерских и перинатальных осложнений.

3. Для лечения женщин с микоплазменной инфекцией и аутоиммунными процессами необходим комплекс терапии, включающий антиагреганты (с 7 недель курантил по 25 мг 3 раза в сутки за 1 час до еды, курсами по 21 дню, под контролем системы гемостаза, с 12 недель — аспирин по 50 мг в сутки, после еды) антикоагулянты (фраксипарин по 0,3 мл под кожу брюшной стенки, курсами по 10 дней, под контролем системы гемостаза), средства улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (актовегин 10% — 4 мл с 250 мл натрия хлорида капельно в вену с интервалом 1 день всего 5 вливаний, трентал 2% — 5 мл с 250 мл изотонического раствора глюкозы или натрия хлорида капельно в вену с интервалом 1 день всего 5 вливаний, реополиглюкин 200 мл с интервалом в 2 дня всего 3—5 вливаний), полиненасыщенные жирные кислоты (рыбий жир по 1 ст. ложке 2 раза в день во 2 и 3 триместрах), иммуноглобулин для внутривенного введения (25 мл 3 вливания через день 1 курс беременным с транзиторными антителами к фосфолипидам, а пациенткам с АФС однократно в 1 триместре и через каждые 6—8 недель во 2 и 3 триместрах), симптоматическую терапию — санацию очагов инфекции, специфическую антибактериальную терапию при микоплазменно-хламидийной инфекции (джозамицин, ровамицин по 3 млн. 3 раза в сутки 7—10 дней) и ацикловир (по 1 таблетки 5 раз в сутки в течении 10 дней) и внутривенно иммуноглобулин при микоплазменно-герпетической ассоциации, коррекцию дисбиоза влагалища и кишечника (бактериофаги, лакто-и-бифидумбактерин, фестал), антианемическую терапию и в каждом триместре беременности проводили профилактику фетоплацентарной недостаточности (средства, улучшающие микроциркуляцию, антиоксидантные средства (кокарбоксилаза,

эссенциале-форте, витамин Е, раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой), курсы метаболической терапии в соответствии с рекомендациями В.М. Сидельниковой, поливитамины с микроэлементами, лечение необходимо осуществлять под контролем доплерометрии и показателей системы гемостаза с целью оценки эффективности проводимой терапии). При антифосфолипидном синдроме к лечению необходимо добавлять глюкокортикоиды (преднизолон) в начальной дозировке 5 мг. Если доза преднизолона в 5 мг недостаточна для того, чтобы подавить аутоиммунные реакции, то ее необходимо увеличивать на 2,5 мг до исчезновения ВА, но не более чем 10—15 мг. Контроль системы гемостаза должен осуществляться каждые 2 недели.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Частота выявления антикардиолипидных антител у беременных женщин с микоплазменной и смешанной инфекцией //Тезисы докл. научно-практич. конф. молодых ученых КГМА.—Казань, 1999.—С.364—366. (Соавт. Н.В. Мотина).

2. Роль антифосфолипидных антител в изменении системы гемостаза у женщин с микоплазменной и смешанной инфекцией //Современные проблемы перинатальных инфекций. Материалы республиканской научно-практич. конф.—Казань, 1999.—С.73—74. (Соавт. Л.И. Мальцева, О.Г. Никишина).

3. Клиническое значение показателей системы комплемента у беременных женщин с урогенитальной микоплазменной и смешанной инфекцией //Современные проблемы перинатальных инфекций. Материалы республиканской научно-практич. конф.—Казань, 1999.—С.74-75. (Соавт. Л.И. Мальцева, Э.Р. Идиятуллина, Л.А. Ганеева, О.Г. Никишина).

4. Возможности применения иммуноглобулина для внутривенного введения у беременных с герпетической, микоплазменной и хламидийной инфекциями //Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения.—Нижний Новгород, 1999.—С.108—114. (Соавт. Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова, Э.Р. Идиятуллина).

5. Показатели системы комплемента у беременных женщин с микоплазменной и ассоциированной инфекцией и патологическим уровнем антител к фосфолипидам //Материалы пленума ассоциации акушеров-гинекологов.—Новосибирск, 2000. (Соавт. Л.И. Мальцева).

6. Патоморфологические особенности плаценты у беременных женщин с урогенитальной инфекцией и антителами к фосфолипидам //Тезисы докладов. Международный форум “Мать и дитя”.—М., 2000. (Соавт. Л.И. Мальцева, И.М. Шарипова, В.П. Нефедов).

7. Обнаружение антител к фосфолипидам при микоплазменной и ассоциированной инфекции без признаков антифосфолипидного синдрома //Материалы международной конф. молодых ученых.—М., 2000. (Соавт. И.М. Шарипова).

8. Роль латентной инфекции в развитии недостаточности трофобласта и первичной плацентарной недостаточности //Тезисы докл. научно-практич. конф. молодых ученых КГМА.—Казань, 1999.—С.367—369. (Соавт.Т.С. Фоминых).

9. Особенности течения беременности, родов и раннего послеродового периода у юных женщин с микоплазменной инфекцией //Современные проблемы перинатальных инфекций. Материалы республиканской научно-практич. конф.—Казань, 1999.—С.68. (Соавт. Э.Р. Идиятуллина, Л.И. Мальцева).

10. Новые возможности лечения вирусно-бактериальных заболеваний влагалища и шейки матки у женщин //Материалы конф. “100-летие акушерско-гинекологической клиники им. проф. В. С. Груздева — итоги и перспективы”.—Казань, 2000.—С.205—206. (Соавт. Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова, Р.Х. Слободчикова, Н.Ю. Чистякова).

11. Функциональное состояние тромбоцитов у инфицированных микоплазмами беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител //Материалы конф. “100-летие акушерско-гинекологической клиники им. проф. В. С. Груздева — итоги и перспективы”.—Казань, 2000.—С.204—205. (Соавт. Л.И. Мальцева, О.А. Чернова, Н.В. Попова, О.Г. Никишина).

12. Течение и исходы беременности у инфицированных микоплазмами женщин с антифосфолипидным синдромом //Материалы конф. “100-летие акушерско-гинекологической клиники им. проф. В. С. Груздева — итоги и перспективы”.—Казань, 2000.—С.208—209. (Соавт. Л.И. Мальцева).

13. Течение и исходы беременности у женщин с микоплазменной и ассоциированной инфекцией в зависимости от наличия антифосфолипидных антител //Материалы научно-практич. конф. молодых ученых КГМА.—Казань, 2000.—С.270.

14. Ультразвуковое исследование тромбоцитов периферической крови у беременных женщин с микоплазменной и смешанной инфекцией и патологическим уровнем антифосфолипидных антител //Материалы научно-практич. конф. молодых ученых КГМА.—Казань, 2000.—С.271.

15. Исследование ультраструктурного состояния компонентов периферической крови беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией и патологическим уровнем антифосфолипидных антител //Материалы пленума Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов “Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщины”.—Ижевск, 2000. (Соавт. Л.И. Мальцева, О.А. Чернова).

Лицензия № 0092 от 10.07.97 г.,
выдана Министерством информации и печати РТ.

Подписано в печать 25.09.00. Формат 60×84 1/16.
Бумага писчая. Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.
Тираж 100 экз. Заказ Т-107

Отдел оперативной полиграфии РМБИЦ МЗ РТ.
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

2-